

## طراحی بیوانفورماتیکی و بهینه‌سازی پپتیدهای مهارکننده گیرنده تروپومیوزین کیناز B در رده سلولی U266

مرضیه کفشدوزی امین\*

دکتر حمزه رحیمی\*\*

دکتر نعمت الله غیبی\*\*\*

دکتر مرتضی کریمی‌پور\*\*\*\*

\* دانشجوی کارشناسی ارشد زیست فناوری پزشکی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
 \*\* استادیار بیوتکنولوژی پزشکی دانشکده علوم نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
 \*\*\* دانشیار بیوفیزیک مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
 \*\*\*\* استادیار فرآورده‌های بیولوژیک مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی انیستیتو پاستور ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه، تلفن ۰۲۸۱-۳۳۳۴۹۷۱

Email: gheibi\_n@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۲/۴/۲۶

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۱/۲۱

### \*چکیده

**زمینه:** گیرنده تروپومیوزین کیناز (Tropomyosin Receptor Kinase B, TRK B) یکی از پروتئین‌های سرطان‌زاست.

**هدف:** مطالعه به منظور طراحی و بهینه‌سازی پپتیدهای مناسب جهت مهار TRK B انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه پایه در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد، پس از طراحی کتابخانه پپتیدی با روش tolerance sequence و بهینه‌سازی انرژی پپتیدهای طراحی شده با روش backrub در بسته نرم‌افزاری Rosetta 3.3، پپتیدهای دارای حداکثر پایداری، براساس مقادیر backrub توسط نرم‌افزار R انتخاب شدند. ساختار سه بُعدی پپتیدها با استفاده از روش دینامیک مولکولی تعیین و میزان اتصال این پپتیدها توسط نرم‌افزار HADDOCK بررسی شد. پایدارترین پپتیدها سنتز و اثر سمی آن‌ها با استفاده از آزمون MTT بر روی رده سلولی U266 مطالعه شد.

**یافته‌ها:** پپتیدهای طراحی شده از لحاظ انرژی و ساختاری کاملاً پایدار بودند و تمایل بالایی برای اتصال به TRK B نشان دادند. پس از سنجش بقای سلول به کمک روش MTT ضمن تیمار رده سلولی U266 با این پپتیدها بعد از ۲۴ ساعت، غلظت مهار سلولی ۵۰ درصد (IC 50%) پپتیدهای یک و دو ۳۵۰/۲ و ۱۹۹/۵ نانومولار به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، به نظر می‌رسد مهار TRK B می‌تواند به توقف رشد در این رده سلولی سرطانی منجر شود.

**کلیدواژه‌ها:** عامل نئوتروفیک مشتق شده مغزی، گیرنده تروپومیوزین کیناز B، پپتیدها، آنکوژن‌ها، مدل‌سازی رایانه‌ای

### \*مقدمه

عامل اتصال اختصاصی از خانواده نئوتروفین‌ها دارند. خانواده نئوتروفین‌ها در گسترش سیستم عصبی محیطی و مرکزی نقش مهمی دارند و آبشارهای بقاء، تمایز، توقف رشد و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها را ایجاد می‌کنند.<sup>(۴)</sup> تحقیق‌ها نشان داده‌اند که اتصال عامل نئوتروفیک مشتق شده مغزی (BDNF) به TRK B در تمایز، تکثیر، مهاجرت، رگ‌زایی و پاسخ شیمی درمانی در سرطان‌های نوروبلاستوما، ریه، پروستات، پانکراس و تخمدان اثر

سرطان به عنوان یکی از کشنده‌ترین بیماری‌ها و دومین عامل مرگ و میر در سال ۲۰۱۱ بیان شده است.<sup>(۲،۱)</sup> تاکنون روش‌های مختلفی از جمله جراحی، رادیو درمانی، شیمی درمانی، مونوکلونال آنتی بادی و پپتید درمانی برای درمان سرطان به کار رفته است.<sup>(۳)</sup>

گیرنده تروپومیوزین کیناز (TRK B) به عنوان یکی از پروتئین‌های سرطان‌زا شناخته شده و شامل TRK A، TRK B و TRK C است. هر کدام از این گیرنده‌ها